

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

VOSEVI (SOFOSBUVIR + VELPATASVIR + VOXILAPREVIR)

No tratamento de doentes com infeção crónica por VHC com experiência a tratamento prévio com inibidores NS5A

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

07/03/2023

Vosevi (Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO 30/01/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir

Nome do medicamento: Vosevi

Apresentação:

Vosevi - 28 Unidades, comprimido revestido por película, 400 mg + 100 mg + 100 mg, registo n.º 5722863

Titular da AIM: Gilead Sciences Ireland UC

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: *Tratamento da infeção crónica pelo VHC em adultos com experiência a inibidores da NS5A, quando uma associação dupla não possa ser uma alternativa terapêutica.*

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Vosevi (Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: *Tratamento da infeção crónica pelo VHC em adultos, com experiência a inibidores da NS5A.*

Face aos regimes terapêuticos comparadores glecaprevir + pibrentasvir, glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir e sofosbuvir + velpatasvir, todos com ou sem ribavirina, o medicamento foi considerado equivalente.

RESTRICÇÕES AO FINANCIAMENTO: O medicamento Vosevi (Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir) apenas é financiado quando uma associação dupla não possa ser uma alternativa terapêutica (restrição feita no âmbito da demonstração da vantagem económica/negociação).

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da demonstração da vantagem económica, foi efetuada uma restrição da indicação terapêutica, sendo o medicamento Vosevi (Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir) financiado para o tratamento da infeção crónica pelo VHC em adultos com experiência a inibidores da NS5A, quando uma associação dupla não possa ser uma alternativa terapêutica.

Assim, o medicamento Vosevi (Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir) demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação farmacoterapêutica para esta população, tendo sido realizada uma análise de minimização de custos, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A hepatite C crónica é um problema de saúde com dimensão global, estimando-se em cerca de 170 milhões o número de indivíduos com infeção crónica por este vírus. À escala europeia, são estimados valores de prevalência variando entre 0,4 e 3,5%, mas esta aumenta de forma significativa em grupos de risco elevado, de entre os quais se destaca o dos indivíduos com história, presente ou pregressa, de utilização de drogas por via intravenosa. O número de indivíduos com infeção crónica, na Europa, está atualmente estimado em 15 milhões. É considerada a causa mais frequente de transplante hepático na Europa. Depois da infeção aguda, a percentagem de doentes que evoluem para cronicidade está estimada em 10 a 40%, associando-se a uma taxa de mortalidade de cerca de 4% por ano.

Em Portugal, diferentes inquéritos sero-epidemiológicos em dádivas e dadores de sangue de 13 regiões, realizados entre 1991 e 1992, estabeleceram valores de sero-prevalência entre 0,47% e 2,97 e valores médios de 0,87% para região Norte, 1,0% para a região de Lisboa e 1,59% para a região Sul (Marinho R. GE 2000, 7: 72-79) e uma taxa de incidência estimada em 0.87/100.000 habitantes com base nas notificações à DGS em 2006.

De salientar que o Infarmed divulgou com a data de 20 de agosto de 2019 que, desde 2015, tinham sido terminados 14.023 tratamentos e que em 514 doentes (3,7%) não tinha sido obtida cura.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O sofosbuvir é um inibidor pangenotípico da ARN polimerase NS5B do VHC, ARN-dependente, que é indispensável para a replicação viral. Sofosbuvir é um pró-fármaco nucleótido que é sujeito a metabolismo intracelular para formar o análogo farmacologicamente ativo da uridina trifosfato (GS-461203), que pode ser incorporado no ARN do VHC pela polimerase NS5B e atua como terminador de cadeia. O velpatasvir é um inibidor pangenotípico do VHC dirigido à proteína NS5A do VHC, que é indispensável para a replicação viral. O voxilaprevir é um inibidor pangenotípico da protease NS3/4A do VHC. O voxilaprevir atua como um inibidor reversível, de ligação não-covalente da protease NS3/4A do VHC. O voxilaprevir é ativo in vitro contra a maioria das VAR da NS3 que confere resistência aos inibidores da protease NS3/4A de primeira geração. Adicionalmente, o velpatasvir é ativo in vitro contra a maioria das VAR da NS5A que confere resistência ao ledipasvir e ao daclatasvir. O sofosbuvir, o

velpatasvir e o voxilaprevir foram totalmente ativos contra substituições associadas à resistência a outras classes de AAD com mecanismos de ação diferentes, p. ex., o voxilaprevir foi totalmente ativo contra as VAR do inibidor nucleosídeo (IN) da NS5A e NS5B.

As alternativas terapêuticas nos doentes com experiência a inibidores da NS5A incluem atualmente glecaprevir + pibrentasvir, glecaprevir + Pibrentasvir + sofosbuvir e sofosbuvir + velpatasvir. Estes três regimes podem ser administrados com ou sem ribavirina.

Adequação das apresentações à posologia (nos casos de medicamentos de ambulatório)

Cumprir com as designações do anexo à Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro, relativas ao dimensionamento de embalagens de medicamentos de uso humano.

Horizonte temporal

Até ao final da vida. A hepatite C crónica apresenta uma evolução longa e muito variável, estimando-se a probabilidade anual de progressão de estádios de fibrose em: F0 para F1 0.117 (0.104-0.130); F1 para F2 0.085 (0.075-0.096); F2 para F3 0.120 (0.109-0.133); F3 para F4 0.116 (0.104-0.129) 1. A prevalência de cirrose aos 20 anos de doença será de cerca de 16%, sendo o risco de cirrose particularmente elevado a partir da terceira década de doença. Diversos fatores associam-se a maior risco de progressão da doença, entre os quais se destacam: sexo masculino, idade na altura de infeção (40-55 anos maior risco), raça não negra, comorbilidades (VIH/HBV/DM/obesidade), álcool. Após desenvolverem cirrose os doentes apresentam um risco de descompensação de 5-7% por ano. A sobrevida após descompensação é de cerca 2 anos (durante fase de cirrose compensada sobrevida pode ser maior que 12 anos). O Hepatocarcinoma ocorre em cerca de 3% (por ano) nos indivíduos com cirrose. A principal causa de morte é a falência hepática (mais do que o carcinoma).

O tratamento antivírico com sucesso interrompe a inflamação hepática, trava a progressão da fibrose (pode mesmo haver regressão) e melhora a sobrevida dos doentes, mesmo daqueles com fibrose avançada ou cirrose (estes não deixam, contudo, de estar em risco, ainda que menor, de complicações incluindo carcinoma, exigindo vigilância clínica nos mesmos moldes que os doentes não tratados).

Identificação da população e critérios de utilização do medicamento

A população de doentes candidatos a tratamento com a associação tripla de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, será constituída pelos doentes que apresentaram falência em tratamento prévio que tenha incluído um inibidor NS5A. Tendo em conta a eficácia demonstrada em ensaios clínicos pelos medicamentos atualmente recomendados no tratamento de hepatite C (>95% resposta virológica sustentada) e os dados de vida real nacionais e os divulgados pelo Infarmed com a data de 20 de Agosto de 2019 que, desde 2015, tinham sido terminados 14.023 tratamentos e que em 514 doentes (3,7%) não tinha sido obtida cura, será expectável que o número de doentes potencialmente candidatos a tratamento com este medicamento seja inferior a 3% dos doentes tratados em Portugal e com tendência a diminuir (associações terapêuticas duplas atuais mais eficazes do que as mais antigas).

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi analisado o benefício adicional do regime terapêutico sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir na indicação terapêutica “*tratamento da infeção crónica pelo VHC em adultos com experiência a inibidores da NS5A*”.

Tabela 1 - *Subpopulações e comparadores selecionados.*

	Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador
1	Doentes adultos com infeção crónica pelo vírus da hepatite C com experiência a tratamento prévio com inibidores NS5A	Sofosbuvir em combinação com velpatasvir + voxilaprevir	Glecaprevir + pibrentasvir* Glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir* Sofosbuvir + velpatasvir*

*Com ou sem ribavirina

Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir: Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de sofosbuvir, 100 mg de velpatasvir e 100 mg de voxilaprevir. Comprimido revestido por película bege, em forma de cápsula, com dimensões de 10 mm x 20 mm, gravado com “GSI” num lado do comprimido e com “3” no outro lado do comprimido. A dose recomendada de Vosevi é de um comprimido, tomado por via oral, uma vez por dia, com alimentos. A duração recomendada de tratamento é de 12 semanas</p>
	Medicamento comparador	<p>Glecaprevir + pibrentasvir: Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de glecaprevir e 40 mg de pibrentasvir. Comprimido revestido por película cor-de-rosa, oblongo, biconvexo, com dimensões de 18,8 mm x 10,0 mm e com a gravação ‘NXT’ numa das faces. A dose recomendada de Maviret é 300 mg/120 mg (três comprimidos de 100 mg/40 mg), tomados por via oral, uma vez por dia com alimentos. Nos doentes que falharam terapia prévia com peginterferão (peg-IFN) + ribavirina +/- sofosbuvir, ou sofosbuvir + ribavirina. A duração recomendada de tratamento nos doentes com GT 1, 2, 4-6 sem cirrose é de 8 semanas e com cirrose de 12 semanas. Nos doentes com GT 3 é de 16 semanas</p> <p>Sofosbuvir + velpatasvir: Cada comprimido revestido por película contém 400 mg de sofosbuvir e 100 mg de velpatasvir. Comprimido revestido por película cor-de-rosa, em forma de losango, com dimensões de 20 mm x 10 mm, gravado com “GSI” num lado do comprimido e com “7916” no outro lado do comprimido. A dose recomendada de Epclusa é de um comprimido, tomado por via oral, uma vez por dia, com ou sem alimentos. A duração de tratamento recomendada é de 12 semanas</p> <p>Glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir: Em doentes previamente tratados com inibidores NS5A a dose diária é glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg) (+sofosbuvir 400 mg) e a duração de tratamento 16 semanas.</p> <p>Ribavirina: os regimes anteriores podem ser administrados com ou sem ribavirina. Cada cápsula de ribavirina contém 200 mg de ribavirina. Nos casos em que não é feita uma recomendação específica de dose, deve ser utilizada a seguinte dose diária: Peso do doente: < 75 kg = 1.000 mg e > 75 kg = 1.200 mg.</p>
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA
	Medicamento comparador	NA

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de resultado definidas encontram-se na Tabela 2. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticas” e “importantes, mas não críticas”.

Tabela 2: Medidas de resultado e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância das medidas
Resposta virológica sustentada	7	Crítico
Mortalidade global	9	Crítico
Mortalidade associada à doença hepática	8	Crítico
Complicações da doença hepática crónica	8	Crítico
Progressão para cirrose	6	Importante
Qualidade de vida	8	Crítico
Eventos adversos	5	Importante
Eventos adversos graves	7	Crítico
Eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento	7	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Revisão sistemática da literatura

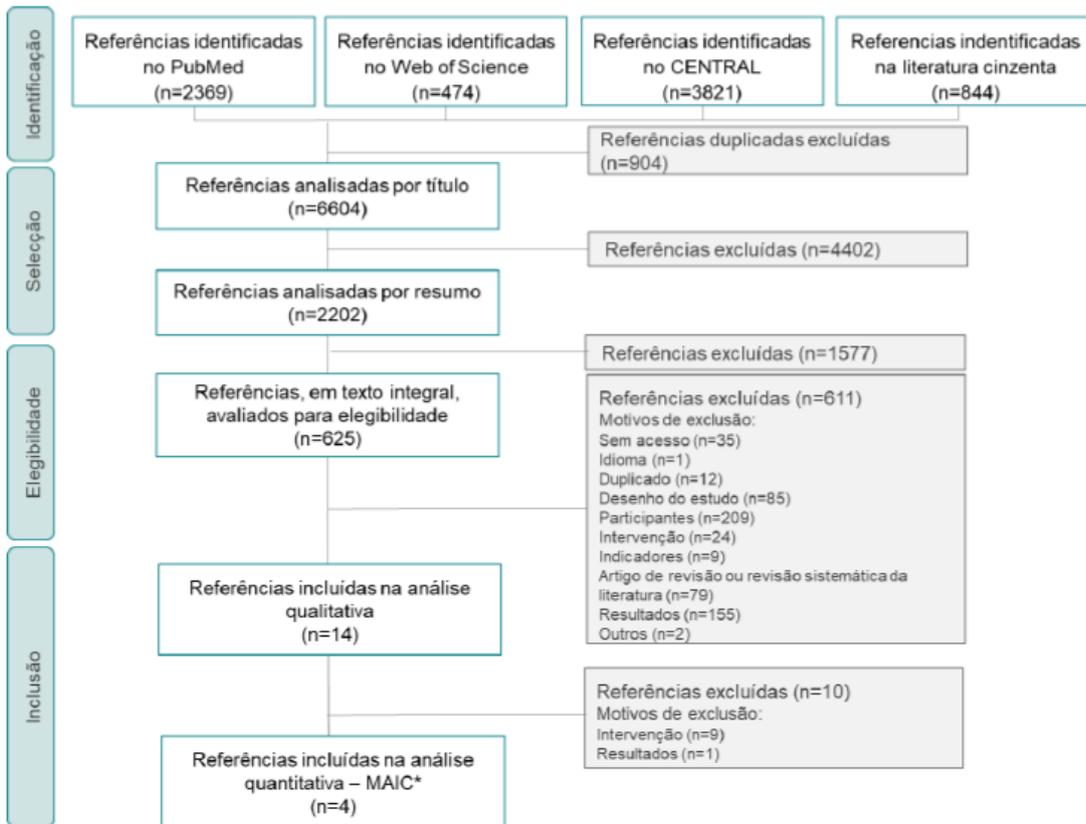
O TAIM procedeu a uma revisão sistemática da literatura, sem restrição de data, para identificar estudos que avaliassem a eficácia e segurança de tratamentos antivirais em doentes adultos com infeção crónica por hepatite C, com experiência prévia com inibidores da NS5A.

A revisão sistemática pesquisou as seguintes bases de dados: Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) e Web of Science. Foram também pesquisados os Conference Proceedings, a partir de 2017, de duas sociedades médicas (literatura cinzenta): American Association for Study of Liver Diseases (AASLD) e European Association for the Study of the Liver (EAS).

A revisão sistemática da literatura identificou 6.604 citações, tendo após o processo de seleção sido incluídos 5 estudos para análise. Estes estudos incluíam quatro intervenções diferentes: um estudo de sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir (POLARIS-1), um estudo de glecaprevir + pibrentasvir (MAGELLAN-1 Part 2), um estudo de glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir (MAGELLAN-3) e dois estudos de sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina (Gane e colaboradores e Izumi e colaboradores).

O fluxo de estudos da revisão sistemática está representado na Figura 1.

Figura 1: Fluxo de estudos



Fonte: Extraído de referência 1

A revisão sistemática da literatura não identificou estudos de comparação direta entre o regime sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir e comparadores de interesse. Os estudos identificados não apresentavam um comparador comum pelo que não foi possível uma comparação indireta através de meta-análise em rede. Assim, o TAIM realizou uma comparação indireta utilizando *Matched-Adjusted Indirect Comparison* (MAIC).

Características dos estudos incluídos nas comparações indiretas

Descrevem-se de seguida de forma resumida, as características dos 5 estudos incluídos nas comparações indiretas.

O estudo POLARIS-1² foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 300 doentes adultos, com infeção crónica por VHC genótipo 1, com cirrose compensada (sendo pelo menos 30% com cirrose compensada) e sem cirrose, que foram previamente tratados sem sucesso com regimes com inibidores NS5A, e que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem uma combinação de dose fixa de sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir (N= 150) durante 12 semanas ou placebo (N= 150), e avaliou a taxa de remissão virológica sustida. As medidas de eficácia secundárias foram a percentagem de doentes com carga viral indetetável 4 e 24 semanas após completar o tratamento; percentagem de doentes com carga viral indetetável durante o tratamento; a alteração no nível de RNA do VHC desde o valor basal; a proporção de doentes com falência virológica. Foi ainda definido como medida de resultado secundária o aparecimento de resistência viral aos fármacos do estudo. Os doentes que estavam infetados com outros genótipos (N= 114) foram incluídos no braço sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir. Estes doentes incluíram 5 doentes (2%) com genótipo 2, 78 doentes (30%) com genótipo 3, 22 doentes (8%) com genótipo 4, 1 doente (<1%) com genótipo 5, e 6 doentes (2%) com genótipo 6. Os doentes tinham que ter apresentado falência virológica após completarem um tratamento prévio durante pelo menos 4 semanas. Os doentes foram aleatorizados através de um sistema de web/voz interativo. A aleatorização foi estratificada de acordo com o estado de cirrose. Nos doentes com genótipo 1, o estudo teve um desenho em dupla ocultação e, conseqüentemente, o tratamento alocado foi oculto para os doentes e investigadores. Nos doentes com outros genótipos, o estudo teve um desenho aberto, de braço único. A análise de eficácia primária foi designada para testar a superioridade da taxa de resposta virológica sustida nos doentes a receber a associação tripla sobre um objetivo de performance de 85%, com a utilização de um teste binomial bidirecional com um nível de significância de 0,05. Foi estimado que seria necessária uma amostra de 280 doentes, para fornecer um poder de 90% para detetar uma vantagem de 10% relativamente ao objetivo de 85%. No estudo POLARIS-1 os inibidores do NS5A mais utilizados no tratamento prévio sem sucesso foram o lepidasvir em 55% dos doentes, daclatasvir em 23% e ombitasvir em 13%. No estudo POLARIS-1 entre os doentes que foram previamente tratados com um inibidor NS5A a taxa de resposta virológica mantida para a associação tripla foi de 96% (IC a 95% de 93 a 98%), que é significativamente superior ao objetivo de performance de 85% predefinido, com um $p < 0,001$. No estudo POLARIS-1 nenhum dos doentes que recebeu placebo apresentou uma resposta virológica mantida. Para o genótipo 1a a resposta foi de 96% (IC 95% 90 a 99%), para o genótipo 1b foi de 100% (IC 95% 92 a 100%), para o genótipo 2 foi de 100% (IC 95% 48 a 100%), para o genótipo 3 foi de 95% (IC 95% 87 a 99%), para o genótipo 4 foi de 91% (IC 95% 71 a 99%) e para o genótipo 6 foi de

100% (IC 95% de 54 a 100%). Apenas foi incluindo 1 doente e teve resposta virologia sustida com o genótipo 5. Apresentaram falência virológica 7 dos 263 doentes no grupo da associação tripla no estudo POLARIS-1. No estudo POLARIS-1 nos 248 doentes que receberam a terapêutica tripla 83% apresentavam mutações associadas com resistência aos inibidores NS3 ou NS5A no início do estudo em pelo menos 15% das sequências lidas. Nos 6 doentes com recidiva 1 doente com genótipo 4 desenvolveu uma mutação associada com resistência ao NS5A.

O **estudo MAGELLAN-1 Part 2³** foi um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 91 doentes adultos, com infeção crónica por VHC genótipos 1, 4, 5 ou 6, com cirrose compensada ou sem cirrose, que foram previamente tratados sem sucesso com regimes com inibidores NS5A (daclatasvir, ledipasvir ou ombitasvir) e/ou NS3/4A PI, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem uma combinação de dose fixa de glecaprevir e pibrentasvir 300 mg/120 mg por dia durante 12 semanas (N= 44) ou durante 16 semanas (N= 47), e avaliou a taxa de remissão virológica sustida às 12 semanas. As medidas de resultado secundárias foram a percentagem de doentes com falência virológica durante o tratamento ou com recidiva. O estudo não testou qualquer hipótese formal. Foi apenas determinada a percentagem de doentes com remissão virológica sustida às 12 semanas (e respetivo intervalo de confiança a 95%) em cada braço. Apenas foram incluídos doentes com genótipo 1 (98% no grupo 12 semanas e 96% no grupo 16 semanas) e 4 (2% no grupo 12 semanas e 6% no grupo 16 semanas). Do total, 36% no grupo 12 semanas e 38% no grupo 16 semanas tinham recebido apenas um inibidor NS5A, 32% no grupo 12 semanas e 34% no grupo 16 semanas tinham recebido previamente um N3/4A PI + NS5A, e 32% no grupo 12 semanas e 28% no grupo 16 semanas tinham recebido apenas um NS3/4^a PI (eram inibidor NS5As naïve). Esta população NA5A naïve não corresponde à população de interesse. No grupo 12 semanas, 39/44 doentes (89%; IC95% 76 a 95) atingiram uma resposta virológica sustida às 12 semanas e no grupo 16 semanas 43/47 doentes (91%; IC95% 80 a 97) atingiram uma resposta virológica sustida às 12 semanas. Na população previamente exposta apenas a um inibidor NS5A, no grupo 12 semanas, 14/14 doentes (100%; IC95% 79 a 100) atingiram uma resposta virológica sustida às 12 semanas e no grupo 16 semanas 13/13 doentes (100%; IC95% 77 a 100) atingiram uma resposta virológica sustida às 12 semanas. Na população previamente exposta a um inibidor NS5A + NS3/4A PI, no grupo 12 semanas, 11/14 doentes (79%; IC95% 52 a 92) atingiram uma resposta virológica sustida às 12 semanas e no grupo 16 semanas 13/16 doentes (81%; IC95% 57 a 93) atingiram uma resposta virológica sustida às 12 semanas.

O **estudo MAGELLAN-3**⁴ foi um estudo de fase 3b, não aleatorizado, que incluiu 23 doentes adultos, com infeção crónica por VHC genótipos 1, 2, 4, 5 ou 6, com cirrose compensada ou sem cirrose, que foram previamente tratados sem sucesso com regimes com glecaprevir mais pibrentasvir 300 mg/120 mg por dia, que receberam uma combinação de dose fixa de glecaprevir e pibrentasvir 300 mg/120 mg por dia em associação com sofosbuvir 400 mg por dia e ribavirina duas vezes por dia baseada no peso durante 12 semanas, e avaliou a taxa de remissão virológica sustida às 12 semanas. Os doentes sem cirrose que não tinham genótipo 3 e eram naïves para PI e/ou NS5Ai antes da falência virológica com glecaprevir mais pibrentasvir receberam 12 semanas de tratamento. Os doentes com infeção com genótipo 3, com cirrose, e/ou com experiência prévia a NS5Ai e/ou PI receberam 16 semanas de tratamento. Do total, 22/23 doentes (95%; IC95% 79,0 a 99,2) atingiram uma resposta virológica sustida às 12 semanas.

O **estudo de Gane e colaboradores**⁵ foi um estudo de fase 2, de braço único, que incluiu 69 doentes adultos, com infeção crónica por VHC de qualquer genótipo, com cirrose compensada ou sem cirrose, que foram previamente tratados sem sucesso com regime sofosbuvir mais velpatasvir com ou sem voxilaprevir, que receberam sofosbuvir mais velpatasvir 400 mg/100 mg por dia em combinação com ribavirina ajustada para o peso (1000 mg por dia nos doentes com menos de 75 Kg ou 1200 mg nos doentes com peso igual ou superior a 75 Kg) durante 24 semanas, e avaliou a taxa de remissão virológica sustida às 12 semanas. O estudo não testou qualquer hipótese formal. Foi apenas determinada a percentagem de doentes com remissão virológica sustida às 12 semanas (e respetivo intervalo de confiança a 95%) em cada braço. Apenas foram incluídos doentes com genótipo 1 (total 54%; 1a 46%; 1b 7%), genótipo 2 (20%) e genótipo 3 (26%). Do total, 39% tinham recebido sofosbuvir + velpatasvir, 20% sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina, 41% sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir. Do total, 36/37 doentes (97%; IC95% 86 a 100) com genótipo 1, 13/14 doentes (93%; IC95% 66 a 100) com genótipo 2, e 14/18 doentes (78%; IC95% 52 a 94) com genótipo 3 atingiram uma resposta virológica sustida às 12 semanas. Nos doentes com cirrose, 5/6 doentes (83%) com genótipo 1 e 9/12 doentes (75%) com genótipo 3, apresentaram uma resposta virológica sustida às 12 semanas.

O **estudo de Izumi e colaboradores**⁶ foi um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 117 doentes japoneses adultos, com infeção crónica por VHC genótipos 1 ou 2, com cirrose compensada ou sem cirrose, que foram previamente tratados sem sucesso com agentes antivirais diretos (nos doentes com genótipo 1 o tratamento prévio tinha de incluir um inibidor NS5A), que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem sofosbuvir-velpatasvir mais ribavirina durante 12 semanas (n= 57) ou

24 semanas (n= 60), e avaliou a taxa de remissão virológica sustida às 12 semanas. Estimou-se que seriam necessários 45 doentes com genótipo 1 em cada braço de tratamento, para fornecer um poder de 90% para detetar uma melhoria de 27% na resposta virológica sustida às 12 semanas em relação a um controlo histórico de 50%. Do total, 80% dos doentes tinham genótipo 1 e 20% tinham genótipo 2. Do total, 79% no grupo 12 semanas e 72% no grupo 24 semanas tinham recebido previamente um inibidor NS5A mais NS3 ±NS5b, 16% no grupo 12 semanas e 15% no grupo 24 semanas tinham recebido previamente um NS5B±NS3, e 5% no grupo 12 semanas e 13% no grupo 24 semanas tinham recebido apenas um NS5A±NS5B. Esta população NA5A naïve não corresponde à população de interesse. Do total, 32% no grupo 12 semanas e 35% no grupo 24 semanas apresentavam cirrose hepática. No grupo 12 semanas, 47/57 doentes (82%; IC95% 70 a 91) atingiram uma resposta virológica sustida às 12 semanas e no grupo 24 semanas 58/60 doentes (97%; IC95% 89 a 100) atingiram uma resposta virológica sustida às 12 semanas. Esta resposta foi obtida em 40/47 doentes (85%) no genótipo 1 às 12 semanas, e em 47/48 doentes (98%) no genótipo 1 às 24 semanas, em 7/10 doentes (70%) no genótipo 2 às 12 semanas, e em 11/12 doentes (92%) no genótipo 2 às 24 semanas.

Análise e comentários relacionados com os estudos incluídos na análise

Como referido anteriormente, foram incluídos na análise cinco estudos, que incluíam quatro intervenções diferentes: um estudo de sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir (POLARIS-1), um estudo de glecaprevir + pibrentasvir (MAGELLAN-1 Part 2), um estudo de glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir (MAGELLAN-3) e dois estudos de sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina (Gane e colaboradores e Izumi e colaboradores).

Comparação sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir vs. glecaprevir + pibrentasvir (comparador 1)

Esta comparação incluiu dois estudos: um estudo de sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir (POLARIS-1)² e um estudo de glecaprevir + pibrentasvir (MAGELLAN-1 Part 2)³.

Desenho do estudo: estudo POLARIS-1 foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 300 doentes adultos, com infeção crónica por VHC genótipo 1, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem uma combinação de dose fixa de sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir (N= 263) durante 12 semanas ou placebo (N= 150), e avaliou a taxa de remissão

virológica sustida. O estudo MAGELLAN-1 Part 2 foi um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 91 doentes adultos, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem uma combinação de dose fixa de glecaprevir e pibrentasvir 300 mg/120 mg por dia durante 12 semanas (N= 44) ou durante 16 semanas (N= 47), e avaliou a taxa de remissão virológica sustida. Estes estudos não incluíam um comparador comum e, conseqüentemente, não permitiam uma comparação indireta por meta-análise em rede.

Crítérios de inclusão/exclusão: as populações incluídas nos estudos em comparação parecem não apresentar grandes divergências. Contudo, o estudo MAGELLAN-1 Part 2 podia incluir doentes sem experiência prévia a inibidores NS5A (a indicação de interesse): o estudo POLARIS-1 incluiu doentes adultos, com infeção crónica por VHC genótipo 1, com cirrose compensada (sendo pelo menos 30% com cirrose compensada) e sem cirrose, que foram previamente tratados sem sucesso com regimes com inibidores NS5A. Os doentes que estavam infetados com outros genótipos (N= 114) foram incluídos no braço sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir. O estudo MAGELLAN-1 Part 2 incluiu 91 doentes adultos, com infeção crónica por VHC genótipos 1, 4, 5 ou 6, com cirrose compensada ou sem cirrose, que foram previamente tratados sem sucesso com regimes com inibidores NS5A (daclatasvir, ledipasvir ou ombitasvir) e/ou NS3/4A PI.

Características basais: a percentagem de doentes sem resposta ao tratamento prévio foi muito maior no estudo MAGELLAN-1 Part 2. Esta diferença pode ser clinicamente relevante e favorecer o regime sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir em relação a glecaprevir + pibrentasvir. Para aumentar a comparabilidade entre estudos, e para a comparação indireta, o TAIM apenas incluiu os doentes com genótipos 1 e 4 do estudo POLARIS-1. Apesar disso, observaram-se diferenças significativas nos genótipos da hepatite C crónica das populações dos estudos POLARIS-1 e MAGELLAN-1 Part 2 incluídas na comparação. No estudo POLARIS-1, 87% dos doentes tinham genótipo 1 e 13% genótipo 4, enquanto no estudo MAGELLAN-1 Part 2 apresentavam genótipo 1 98% dos doentes no grupo 12 semanas e 96% no grupo 16 semanas e genótipo 4 apenas 2% no grupo 12 semanas e 6% no grupo 16 semanas. Observaram-se algumas diferenças entre estudos em relação à terapêutica prévia recebida. No estudo MAGELLAN-1 Part 2, 36% dos doentes no grupo 12 semanas e 38% no grupo 16 semanas tinham recebido um inibidor NS5A como única terapêutica, enquanto apenas 7% dos doentes incluídos no estudo POLARIS-1 tinham recebido previamente apenas um inibidor NS5A. No estudo POLARIS-1, 61% dos doentes tinham recebido previamente NS5A + NS5B, enquanto no estudo MAGELLAN-1 Part 2 nenhum doente recebeu esta terapêutica. No estudo MAGELLAN-1 Part 2, 32% no grupo 12 semanas

Vosevi (Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir)

e 28% no grupo 16 semanas tinham recebido apenas um NS3/4A PI (eram inibidor NS5A *naïve*), ou seja, o estudo MAGGELAN-1 Part 2 incluiu doentes sem exposição a inibidores NS5A, ao contrário do estudo POLARIS-1. Esta população NS5A *naïve* não corresponde à população de interesse. A relevância clínica destas diferenças é incerta.

Estes dados estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 3: Características basais da população - Comparação sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir vs. glecaprevir + pibrentasvir

	POLARIS-1 (n= 167)	GLE/PIB 12 semanas (n= 44)	GLE/PIB 16 semanas (n= 47)
Regime terapêutico	sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir	glecaprevir + pibrentasvir	glecaprevir + pibrentasvir
Idade média (anos)	59	57*	56*
Sexo masculino (%)	75	70	70
Raça branca / negra (%)	78 / 20	77 / 20	75 / 23
Genótipo 1, 2, 3, 4, 5, 6	87/0/0/13/0/0	98/0/0/2/0/0	94/0/0/6/0/0
Cirrose, n (%)	64 (38)	15 (34)	12 (26)
Nível de ARN do VHC (log₁₀ UI/ml)	6,3	6,1	6,3
ALT	77±56	NR	NR
Tratamento prévio			
NS5A + NS3 ± NS5B	41	32	34
NS5A + NS5B	50	0	0
NS5A	8	36	38
NS3	0	5	9
Genótipo IL28B (não CC) [%]	89	86	89
Número de regimes prévios			
Um regime (%)	65	NR	NR
Dois ou mais regimes (%)	35	NR	NR
Resposta tratamento mais recente			
Escape virológico ou recidiva	152 (91)	68	72
Sem resposta	15 (9)	32	28
SAR, cutoff 15% (NS3/NS5A), %	46,1/87,4	13,3/86,7	14,7/70,6

*Idade mediana

Fonte: extraído de referência 1

Definições de medidas de resultado: das 10 medidas de resultado incluídas na matriz de avaliação, o TAIM afirma que apenas foi possível comparar o efeito do tratamento na resposta virológica sustentada às 12 semanas. Contudo, tanto o estudo POLARIS-1 como o estudo MAGGELAN-1 Part 2 reportaram a incidência de eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação de tratamento por eventos adversos. A impossibilidade de efetuar comparações indiretas entre sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir e glecaprevir + pibrentasvir em relação a estas medidas de resultado não foi suficientemente explicada. Contudo, não se observaram diferenças entre estudos numericamente relevantes. Simultaneamente, não se observaram diferenças entre estudos em relação às definições das medidas de resultado.

Comparações indiretas: o TAIM efetuou uma comparação indireta utilizando MAIC, tendo ajustado o modelo para 3 variáveis [tratamento prévio com inibidores da NS5A + NS3 ± NS5B (S/N), presença de SAR-NS5A (S/N) e presença de SAR-NS3 (S/N)]. O TAIM não demonstrou que estas variáveis eram modificadores de efeito, ou seja, não justificou suficientemente a necessidade destes ajustamentos. Os ajustamentos reduziram o tamanho efetivo da amostra do estudo POLARIS-1 em 32,4% (de 167 para 112,9) na população tratada durante 12 semanas, e em 43,4% (de 167 para 94,6) na população tratada durante 16 semanas. Para aumentar a comparabilidade com o estudo Magellan-1 Part 2, o TAIM apenas incluiu na comparação indireta os doentes com genótipos 1 e 4 incluídos no estudo POLARIS-1.

Eficácia: O TAIM reporta os resultados da comparação indireta utilizando a metodologia descrita anteriormente. Globalmente, observaram-se diferenças estatisticamente significativas, entre sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir e glecaprevir + pibrentasvir, em relação ao efeito do tratamento na resposta virológica sustentada às 12 semanas. Na população tratada durante 12 semanas no estudo POLARIS-1, observou-se diferença estatisticamente significativas entre sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir e glecaprevir + pibrentasvir tanto antes do ajustamento (razão de chances 5,37; IC95% 1,52 a 18,90), como após ajustamento (razão de chances 5,33; IC95% 1,39 a 20,36), mas os resultados sofrem de imprecisão. Na população tratada durante 16 semanas no estudo POLARIS-1, observou-se diferença estatisticamente significativa entre sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir e glecaprevir + pibrentasvir após o ajustamento (razão de chances 4,34; IC95% 1,07 a 17,55), mas não antes do ajustamento (razão de chances 3,58; IC95% 0,95 a 13,44). Estes resultados sofrem de imprecisão.

Comparação sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir vs. glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir + ribavirina (comparador 2)

Esta comparação incluiu dois estudos: um estudo de sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir (POLARIS-1)² e um estudo de glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir + ribavirina (MAGELLAN-3)⁴. Contudo, o pequeno número de doentes incluídos no estudo MAGELLAN-3 (n= 24) pode limitar a aplicabilidade dos resultados.

Desenho do estudo: estudo POLARIS-1 foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 300 doentes adultos, com infeção crónica por VHC, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem uma combinação de dose fixa de sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir (N= 263) durante 12 semanas ou placebo (N= 150), e avaliou a taxa de remissão virológica sustida. Os doentes que estavam infetados com outros genótipos (N= 114) foram incluídos no braço sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir. O estudo MAGELLAN-3 foi um estudo de fase 3b, não aleatorizado, que incluiu 23 doentes adultos, com infeção crónica por VHC, que receberam uma combinação de dose fixa de glecaprevir e pibrentasvir 300 mg/120 mg por dia em associação com sofosbuvir 400 mg por dia e ribavirina duas vezes por dia baseada no peso, durante 12 semanas, e avaliou a taxa de remissão virológica sustida às 12 semanas. Os doentes sem cirrose que não tinham genótipo 3 e eram naïves para PI e/ou NS5Ai antes da falência virológica com glecaprevir mais pibrentasvir receberam 12 semanas de tratamento. Os doentes com infeção com genótipo 3, com cirrose, e/ou com experiência prévia a NS5Ai e/ou PI receberam 16 semanas de tratamento. Estes estudos não incluíam um comparador comum e, conseqüentemente, não permitiam uma comparação indireta por meta-análise em rede.

Crítérios de inclusão/exclusão: as populações incluídas nos estudos em comparação parecem não apresentar grandes divergências em relação aos critérios de inclusão/exclusão. O estudo POLARIS-1 incluiu doentes adultos, com infeção crónica por VHC genótipo 1, com cirrose compensada (sendo pelo menos 30% com cirrose compensada) e sem cirrose, que foram previamente tratados sem sucesso com regimes com inibidores NS5A. Os doentes que estavam infetados com outros genótipos (N= 114) foram incluídos no braço sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir. O estudo MAGELLAN-3 incluiu 23 doentes adultos, com infeção crónica por VHC genótipos 1, 2, 4, 5 ou 6, com cirrose compensada ou sem cirrose, que foram previamente tratados sem sucesso com regimes com glecaprevir mais pibrentasvir 300 mg/120 mg por dia.

Características basais: os doentes do estudo MAGELLAN-3 eram em média 3 anos mais novos que os doentes incluídos no estudo POLARIS-1. Para aumentar a comparabilidade entre estudos, e para a comparação indireta, o TAIM apenas incluiu os doentes com genótipos 1, 2 e 3 do estudo POLARIS-1. Apesar disso, observaram-se diferenças significativas nos genótipos da hepatite C crónica das populações incluídas nos estudos POLARIS-1 e MAGELLAN-3. No estudo POLARIS-1, 65% dos doentes tinham genótipo 1, 2% tinham genótipo 2 e 33% genótipo 3. No estudo MAGELLAN-3, 30% dos doentes tinham genótipo 1, 9% tinham genótipo 2 e 61% genótipo 3. Observaram-se também diferenças significativas entre estudos em relação à terapêutica prévia recebida. No estudo MAGELLAN-3, 100% dos doentes tinham recebido previamente NS5A + NS3 ±NS5B, enquanto apenas 31% dos doentes incluídos no estudo POLARIS-1 tinham recebido previamente esta terapêutica. No estudo POLARIS-1, 61% dos doentes tinham recebido previamente NS5A + NS5B, enquanto no estudo MAGELLAN-3 nenhum doente recebeu esta terapêutica. Mais doentes no estudo MAGELLAN-3 tinham recebido previamente dois ou mais regimes terapêuticos (65% vs. 40%). A relevância clínica destas diferenças é incerta.

Estes dados estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4: Características basais das populações - Comparação sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir vs. glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir + ribavirina

	POLARIS-1 (n= 222)	MAGELLAN-3 (n= 23)
Regime terapêutico	sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir	glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir + ribavirina
Idade mediana (anos)	59	56
Sexo masculino (%)	78	78
Raça branca / negra (%)	87 / 11	87 / 4
Genótipo 1, 2, 3, 4, 5, 6	65/2/33/0/0/0	30/9/61/0/0/0
Cirrose, n (%)	103 (46)	7 (30)
Nível de ARN do VHC (log₁₀ UI/ml)	6,3	6,2
ALT	93±76	NR
Tratamento prévio		
NS5A + NS3 ± NS5B	31	100
NS5A + NS5B	61	0
NS5A	8	0
NS3	1	0
Genótipo IL28B (não CC) [%]	82	NR
Número de regimes prévios		
Um regime (%)	60	35
Dois ou mais regimes (%)	40	65
Resposta tratamento mais recente		
Escape virológico ou recidiva	204 (92)	NR
Sem resposta	18 (8)	NR
SAR, cutoff 15% (NS3/NS5A), %	35,6/77,5	22/91

Fonte: extraído de referência 1

Definições de medidas de resultado: das 10 medidas de resultado incluídas na matriz de avaliação, apenas foi possível comparar o efeito do tratamento em três medidas de resultados: resposta virológica sustida às 12 semanas, eventos adversos e eventos adversos graves. Não se observaram diferenças entre estudos em relação às definições das medidas de resultado.

Comparações indiretas: o TAIM efetuou uma comparação indireta utilizando MAIC, tendo ajustado o modelo para 8 variáveis [idade, sexo masculino (S/N), raça caucasiana (S/N), cirrose (S/N), tratamento prévio com inibidores da NS5A + NS3 ± NS5B (S/N), presença de SAR-NS5A (S/N) e presença de SAR-NS3 (S/N), nº de regimes prévios ≥ 2 (S/N)]. O TAIM não demonstrou que estas variáveis eram modificadores de efeito, ou seja, não justificou suficientemente a necessidade destes ajustamentos. Adicionalmente, não se observaram quaisquer diferenças clinicamente relevantes entre os dois estudos na idade média ou na proporção de doentes de raça caucasiana, não tendo sido demonstrada a necessidade de ajustamento para estas variáveis. Os ajustamentos reduziram o tamanho efetivo da amostra do estudo POLARIS-1 em 89,1% (de 222 para 24,2). Este facto torna os resultados não confiáveis.

Eficácia: O TAIM reporta os resultados da comparação indireta utilizando a metodologia descrita anteriormente. Em relação à medida de resultado ‘supressão virológica sustida às 12 semanas’, observou-se diferença estatisticamente significativa entre sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir e glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir + ribavirina após o ajustamento (razão de chances 12,64; IC95% 10,12 a 15,16), mas não antes do ajustamento (razão de chances 0,20; IC95% -1,97 a 2,32), sendo que esta diferença favorecia o regime sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir. Em relação à incidência de ‘eventos adversos graves’, observou-se uma diferença entre estudos, após ajustamento (não ajustado: razão de chances 0,51; IC95% 0,06 a 4,54 - ajustado: razão de chances 0,01; IC95% 0 a 0,13), que também favorecia o regime sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir. Em relação à incidência de ‘eventos adversos’, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre estudos, tanto antes de ajustamento (razão de chances 0,76; IC95% 0,23 a 2,35), como após ajustamento (razão de chances 0,59; IC95% 0,13 a 2,59). Contudo, e como afirmado anteriormente, o tamanho efetivo da amostra do estudo POLARIS-1 reduziu-se, com o ajustamento, em 89,1% tornando estes resultados não confiáveis. Por este motivo estes resultados foram considerados não informativos para a tomada de decisão.

Comparação sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir vs. sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina (comparador 3)

Esta comparação incluiu três estudos: um estudo de sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir (POLARIS-1)² e dois estudos de sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina (estudo de Gane e colaboradores⁵ e estudo de Izumi e colaboradores⁶).

Desenho do estudo: estudo POLARIS-1 foi um estudo de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 300 doentes adultos, com infeção crónica por VHC, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem uma combinação de dose fixa de sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir (N= 263) durante 12 semanas ou placebo (N= 150), e avaliou a taxa de remissão virológica sustida. Os doentes que estavam infetados com outros genótipos (N= 114) foram incluídos no braço sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir. O estudo de Gane e colaboradores foi um estudo de fase 2, de braço único, que incluiu 69 doentes adultos, com infeção crónica por VHC de qualquer genótipo, que receberam sofosbuvir mais velpatasvir 400 mg/100 mg por dia em combinação com ribavirina ajustada para o peso (1000 mg por dia nos doentes com menos de 75 Kg ou 1200 mg nos doentes com peso igual ou superior a 75 Kg) durante 24 semanas, e avaliou a taxa de remissão virológica sustida às 12 semanas. O estudo de Izumi e colaboradores foi um estudo de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 117 doentes adultos, com infeção crónica por VHC, que foram aleatorizados, numa relação de 1:1, para receberem sofosbuvir-velpatasvir mais ribavirina durante 12 semanas (n= 57) ou 24 semanas (n= 60), e avaliou a taxa de remissão virológica sustida às 12 semanas. Estes estudos não incluíam um comparador comum e, conseqüentemente, não permitiam uma comparação indireta por meta-análise em rede.

Critérios de inclusão/exclusão: as populações incluídas nos estudos em comparação parecem não apresentar grandes divergências em relação aos critérios de inclusão/exclusão. O estudo POLARIS-1 incluiu doentes adultos, com infeção crónica por VHC genótipo 1, com cirrose compensada (sendo pelo menos 30% com cirrose compensada) e sem cirrose, que foram previamente tratados sem sucesso com regimes com inibidores NS5A. Os doentes que estavam infetados com outros genótipos (N= 114) foram incluídos no braço sofosbuvir, velpatasvir e voxilaprevir. O estudo de Gane e colaboradores⁴ foi um estudo de fase 2, de braço único, que incluiu 69 doentes adultos, com infeção crónica por VHC de qualquer genótipo, com cirrose compensada ou sem cirrose, que foram previamente tratados sem sucesso com regime sofosbuvir mais velpatasvir com ou sem voxilaprevir.

Características basais: observaram-se algumas diferenças nos genótipos da hepatite C crónica das populações incluídas no estudo POLARIS-1 e nos estudos de Gane e colaboradores e de Izumi e colaboradores. No estudo POLARIS-1, 2% dos doentes tinham genótipo 2 e 8% genótipo 4, enquanto no estudo de Gane e colaboradores, 20% dos doentes tinham genótipo 2 e 0% genótipo 4. Observaram-se diferenças significativas entre estudos em relação à terapêutica prévia recebida. No estudo de Gane e colaboradores, 31% dos doentes tinham recebido previamente NS5A + NS3 ±NS5B, enquanto 41% dos doentes incluídos no estudo POLARIS-1 tinham recebido previamente esta terapêutica. Mais doentes no estudo POLARIS-1 apresentavam cirrose (46% vs. 26%) e ausência de resposta ao tratamento prévio (7% vs. 1,4%). Tinham genótipo 2, 2% dos doentes no estudo POLARIS-1 e 17,5% dos doentes enquanto no estudo de Izumi e colaboradores. Como o estudo de Izumi e colaboradores apenas reporta o efeito do tratamento separadamente para os genótipos 1 e 2, o TAIM apenas incluiu na comparação indireta os doentes com genótipo 1 incluídos no estudo POLARIS-1. Assim, esta comparação não inclui uma população pan-genotípica, mas apenas uma população com genótipo 1. Este facto limita a interpretação para a população de interesse (pan-genotípica). Em termos de raça, o estudo POLARIS-1 não incluiu qualquer doente de raça asiática, enquanto o estudo de Izumi e colaboradores apenas incluiu doentes de raça asiática. Na comparação com o estudo de Izumi e colaboradores, observaram-se diferenças significativas entre estudos em relação à terapêutica prévia recebida. No estudo de Izumi e colaboradores, 94% e 85% dos doentes tratados durante 12 e 24 semanas, respetivamente, tinham recebido previamente NS5A + NS3 ±NS5B, enquanto 42% dos doentes incluídos no estudo POLARIS-1 tinham recebido previamente esta terapêutica. Mais doentes no estudo de Izumi e colaboradores tinham recebido previamente dois ou mais regimes terapêuticos (72% vs. 34%).

Estes dados estão resumidos nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5: Características basais das populações (POLARIS-1 vs. Gane et al) - Comparação sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir vs. sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina

	POLARIS-1 (n= 262)	Gane et al (n= 69)
Regime terapêutico	sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir	sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina
Idade média (anos)	58	57
Sexo masculino (%)	76	77
Raça branca / negra (%)	80 / 15	88 / 4
Genótipo 1, 2, 3, 4, 5, 6	57/2/29/8/<1/2	54/20/26/0/0/0
Cirrose, n (%)	120 (46)	18 (26)
Nível de ARN do VHC (log₁₀ UI/ml)	6,3	6,4
ALT	89±72	NR
Tratamento prévio		
NS5A + NS3 ± NS5B	31	41
NS5A + NS5B	62	59
NS5A	7	0
NS3	0,4	0
Genótipo IL28B (não CC) [%]	82	87
Número de regimes prévios		
Um regime (%)	61	NR
Dois ou mais regimes (%)	39	NR
Resposta tratamento mais recente, n (%)		
Escape virológico ou recidiva	242 (92)	68 (99)
Sem resposta	19 (7)	1 (1,4)
SAR, cutoff 15% (NS3/NS5A), %	30,9/79,8	NR/39,1

Fonte: extraído de referência 1

Tabela 6: Características basais das populações (POLARIS-1 vs. Izumi et al) - Comparação sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir vs. sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina

	POLARIS-1 (n= 150)	Izumi et al 12 sem (n= 47)	Izumi et al (n= 48)
Regime terapêutico	sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir	sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina	sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina
Idade média (anos)	59	63	64
Sexo masculino (%)	78	38	42
Raça branca / negra / asiática (%)	79/ 20 / 0	0 / 0 / 100	0 / 0 / 100
Genótipo 1, 2, 3, 4, 5, 6	100/0/0/0/0/0	100/0/0/0/0/0	100/0/0/0/0/0
Cirrose, n (%)	51 (34)	16 (34)	18 (38)
Nível de ARN do VHC (log₁₀ UI/ml)	6,3	6,2	6,2
ALT (média e desvio padrão)	77±58	NR	NR
Tratamento prévio, %			
NS5A + NS3 ± NS5B	42	94	85
NS5A + NS5B	49	0	0
NS5A	9	6	15
Genótipo IL28B (não CC) [%]	88	68	56
Número de regimes prévios			
Um regime (%)	66	28	27
Dois ou mais regimes (%)	34	72	73
Resposta tratamento mais recente, n (%)			
Escape virológico ou recidiva	136 (91)	NR	NR
Sem resposta	14 (9)	NR	NR
SAR, cutoff 15% (NS3/NS5A), %	52,4/87,3	NR/97,8	NR/95,8

Fonte: extraído de referência 1

Definições de medidas de resultado: na comparação entre o estudo POLARIS-1 e o estudo de Gane e colaboradores, das 10 medidas de resultado incluídas na matriz de avaliação, apenas foi possível comparar o efeito do tratamento em quatro medidas de resultado: resposta virológica sustentada às 12 semanas, eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação de tratamento por eventos adversos. Não se observaram diferenças entre estudos em relação às definições das medidas de resultado. Na comparação entre o estudo POLARIS-1 e o estudo de Izumi e colaboradores, das 10 medidas de resultado incluídas na matriz de avaliação, apenas foi comparado o efeito de tratamento na resposta virológica sustentada às 12 semanas. O estudo de Izumi e colaboradores, embora reportasse a incidência de eventos adversos, eventos adversos graves e descontinuação de tratamento por eventos adversos para a população global, não reporta estas medidas de resultado separadamente para a população com genótipo 1, que foi a população incluída nas comparações indiretas.

Comparações indiretas: o TAIM efetuou uma comparação indireta utilizando MAIC, tendo ajustado o modelo para 14 variáveis na comparação com o estudo de Gane e colaboradores [idade, sexo masculino (S/N), raça caucasiana (S/N), etnia não hispânica ou latina (S/N), região geográfica EUA (S/N), IMC, VHC de genótipo 1 (S/N), presença de gene IL28B CC (S/N), cirrose (S/N), nível do ARN do VHC, ALT>1,5 X LSN, tratamento prévio com inibidores da NS5A + NS5B (S/N), falência do tratamento anterior por recaída ou escape virológico (S/N) e presença de SAR-NS5A (S/N)], e para 8 variáveis na comparação com o estudo de Izumi e colaboradores [idade, sexo masculino (S/N), presença do gene IL28B CC (S/N), cirrose (S/N), nível sérico de ARN do VHC, tratamento prévio com inibidores da NS5A + NS3 ± NS5B (S/N), presença de SAR-NS5A (S/N), nº de regimes prévios ≥ 2 (S/N)]. O TAIM não demonstrou que estas variáveis eram modificadores de efeito, ou seja, não justificou suficientemente a necessidade destes ajustamentos. Adicionalmente, e na comparação com o estudo de Gane e colaboradores não se observaram quaisquer diferenças clinicamente relevantes entre os dois estudos na idade média ou na proporção de doentes do sexo masculino, etnia não hispânica ou latina, região geográfica, IMC, VHC do genótipo 1, ou nível de ARN do VHC, ALT>1,5 XLSN, não tendo sido demonstrada a necessidade de ajustamento para estas variáveis. Na comparação com o estudo de Gane e colaboradores, o ajustamento reduziu o tamanho de amostra efetivo do estudo POLARIS-1 em 64,4% (de 262 para 93,3) tornando os resultados não confiáveis. De igual modo, e na comparação com o estudo de Izumi e colaboradores, não se observaram diferenças clinicamente significativas entre os dois estudos na idade média, presença de cirrose, ou nível de ARN do VHC, não tendo sido demonstrada a necessidade de ajustamento para estas variáveis. Na comparação com o estudo de Izumi e colaboradores, os

ajustamentos reduziram o tamanho efetivo da amostra em 90,9% (de 150 para 13,6 no grupo tratamento de 12 semanas) e em 93,0% (de 150 para 10,5 no grupo de tratamento de 24 semanas) tornando os resultados não confiáveis. Considera-se que os resultados da comparação sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir vs. sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina não são informativos para a tomada de decisão.

Eficácia: O TAIM reporta os resultados da comparação indireta utilizando a metodologia descrita anteriormente. Em relação à medida de resultado ‘supressão virológica sustida às 12 semanas’, e na comparação com o estudo de Gane e colaboradores, observou-se diferença estatisticamente significativa entre sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir e sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina após o ajustamento (razão de chances 5,92; IC95% 1,83 a 19,15), mas não antes do ajustamento (razão de chances 2,40; IC95% 0,84 a 6,85). Em relação à incidência de ‘eventos adversos graves’, e na comparação com o estudo de Gane e colaboradores, não se observou qualquer diferença estatisticamente significativa entre estudos, tanto antes como após ajustamento (não ajustado: razão de chances 0,43; IC95% 0,10 a 1,84 - ajustado: razão de chances 0,49; IC95% 0,09 a 2,58). Na comparação com o estudo de Gane e colaboradores, e em relação à incidência de ‘eventos adversos’, também não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre estudos, tanto antes de ajustamento (razão de chances 0,47; IC95% 0,21 a 1,04), como após ajustamento (razão de chances 0,55; IC95% 0,23 a 1,35). Na comparação com o estudo de Gane e colaboradores, e em relação à ‘descontinuação de tratamento por eventos adversos’, observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre estudos, favorecendo sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir, tanto antes de ajustamento (razão de chances 0,06; IC95% 0,01 a 0,57), como após ajustamento (razão de chances 0,01; IC95% 0,001 a 0,11). Contudo, como referido anteriormente, na comparação com o estudo de Gane e colaboradores, o ajustamento reduziu o tamanho de amostra efetivo do estudo POLARIS-1 em 64,4% (de 262 para 93,3) tornando os resultados não confiáveis. Por este motivo foram considerados estes resultados não informativos para a tomada de decisão. Em relação à medida de resultado ‘supressão virológica sustida às 12 semanas’, e na comparação com o estudo de Izumi e colaboradores, no grupo tratado 12 semanas, observou-se diferença estatisticamente significativa entre sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir vs. sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina após o ajustamento (razão de chances 7,29; IC95% 5,30 a 9,28), mas não antes do ajustamento (razão de chances 1,85; IC95% 0,58 a 3,13). O mesmo se observou no grupo que recebeu 24 semanas de tratamento. Também aqui o tamanho efetivo da amostra do estudo POLARIS-1 reduziu-se, com o ajustamento, em 90,9% (de 150 para 13,6 no grupo

tratamento de 12 semanas) e em 93,0% (de 150 para 10,5 no grupo de tratamento de 24 semanas) tornando os resultados não confiáveis.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Comparação sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir vs. glecaprevir + pibrentasvir (comparador 1)

Resposta virológica sustida

O tratamento com sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir esteve associado a maior resposta virológica sustida avaliada às 12 semanas do que o regime glecaprevir + pibrentasvir. Na população tratada durante 12 semanas no estudo POLARIS-1, observou-se diferença estatisticamente significativas entre sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir vs. glecaprevir + pibrentasvir tanto antes do ajustamento (razão de chances 5,37; IC95% 1,52 a 18,90), como após ajustamento (razão de chances 5,33; IC95% 1,39 a 20,36), mas os resultados sofrem de imprecisão. Na população tratada durante 16 semanas no estudo POLARIS-1, observou-se diferença estatisticamente significativa entre sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir vs. glecaprevir + pibrentasvir após o ajustamento (razão de chances 4,34; IC95% 1,07 a 17,55), mas não antes do ajustamento (razão de chances 3,58; IC95% 0,95 a 13,44), favorecendo sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir. Contudo, as populações dos estudos em comparação incluíam infecção VHC crónica do genótipo 1 e genótipo 4, e não uma população ‘pangenotípica’ (genótipos 1 a 6). Adicionalmente, embora no estudo POLARIS-1, 13% dos doentes apresentassem genótipo 4, no estudo MAGELLAN-1 Part 2, o genótipo 4 representava apenas 2% (1 doente; tratamento de 12 semanas) e 6% (3 doentes; tratamento de 16 semanas), respetivamente. Assim, o estudo MAGELLAN-1 Part 2 incluía quase exclusivamente doentes com genótipo 1.

Assim, em relação à medida de resultado ‘supressão virológica sustida avaliada às 12 semanas’, concluiu-se que, na população ‘pangenotípica’ (genótipos 1 a 6), os dados disponíveis são insuficientes para afirmar a existência de valor terapêutico acrescentado do regime terapêutico com sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir em relação ao regime glecaprevir + pibrentasvir.

Observou-se um desvio em relação ao previsto na matriz de avaliação, não tendo sido possível avaliar o efeito do tratamento nas seguintes medidas de resultado: falência virológica que apresentam mutações associadas a resistência nos genes da protease NS3/4A e região NS5A, mortalidade global, mortalidade associada à doença hepática, complicações da doença hepática crónica, progressão para cirrose,

qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves e eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento.

Comparação sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir vs. glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir + ribavirina (comparador 2)

Resposta virológica sustida

O tratamento com sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir esteve associado a maior resposta virológica sustida avaliada às 12 semanas do que o regime glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir + ribavirina.

Em relação à medida de resultado 'supressão virológica sustida às 12 semanas', observou-se diferença estatisticamente significativa entre sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir vs. glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir + ribavirina após o ajustamento (razão de chances 12,64; IC95% 10,12 a 15,16), mas não antes do ajustamento (razão de chances 0,20; IC95% -1,97 a 2,32), favorecendo sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir.

Contudo, e como afirmado anteriormente, o tamanho efetivo da amostra do estudo POLARIS-1 reduziu-se em 89,1% (de 222 para 24,2) com o ajustamento tornando estes resultados não confiáveis. Adicionalmente, a comparação indireta incluiu apenas doentes com infeção crónica VHC genótipos 1, 2 e 3, não se aplicando os resultados à população com VHC genótipos 4 a 6. Acresce que o pequeno número de doentes incluídos no estudo MAGELLAN-3 (n= 24) pode limitar a aplicabilidade dos resultados.

Assim, em relação à medida de resultado 'supressão virológica sustida avaliada às 12 semanas', concluiu-se que, na população 'pangenotípica' (genótipos 1 a 6), os dados disponíveis são insuficientes para afirmar a existência de valor terapêutico acrescentado do regime terapêutico com sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir em relação ao regime glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir + ribavirina.

Eventos adversos graves

Em relação à incidência de 'eventos adversos graves', observou-se uma diferença entre estudos, após ajustamento (não ajustado: razão de chances 0,51; IC95% 0,06 a 4,54 - ajustado: razão de chances 0,01; IC95% 0 a 0,13).

Contudo, pelas limitações referidas anteriormente (o tamanho efetivo da amostra do estudo POLARIS-1 reduziu-se em 89,1% com o ajustamento, a comparação indireta incluiu apenas doentes com infeção crónica VHC genótipos 1, 2 e 3, não se aplicando os resultados à população com VHC genótipos 4 a 6, e o pequeno número de doentes incluídos no estudo MAGELLAN-3 (n= 24) pode limitar a aplicabilidade dos resultados), considera-se que os dados disponíveis são insuficientes para afirmar a existência de benefício adicional do regime terapêutico com sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir em comparação com o regime glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir + ribavirina, em relação à medida de resultado 'eventos adversos graves'.

Assim, em relação à medida de resultado 'eventos adversos graves', concluiu-se que, na população 'pangenotípica' (genótipos 1 a 6), os dados disponíveis são insuficientes para afirmar a existência de benefício adicional do regime terapêutico com sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir em relação ao regime glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir + ribavirina.

Eventos adversos

Em relação à incidência de 'eventos adversos', não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre estudos, tanto antes de ajustamento (razão de chances 0,76; IC95% 0,23 a 2,35), como após ajustamento (razão de chances 0,59; IC95% 0,13 a 2,59).

Adicionalmente, pelas limitações referidas anteriormente (o tamanho efetivo da amostra do estudo POLARIS-1 reduziu-se em 89,1% com o ajustamento, a comparação indireta incluiu apenas doentes com infeção crónica VHC genótipos 1, 2 e 3, não se aplicando os resultados à população com VHC genótipos 4 a 6, e o pequeno número de doentes incluídos no estudo MAGELLAN-3 (n= 24) pode limitar a aplicabilidade dos resultados), considera-se que os dados disponíveis são insuficientes para afirmar a existência de benefício adicional do regime terapêutico com sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir em relação ao regime glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir + ribavirina, em relação à medida de resultado 'eventos adversos'.

Assim, em relação à medida de resultado 'eventos adversos', concluiu-se que, na população 'pangenotípica' (genótipos 1 a 6), os dados disponíveis são insuficientes para afirmar a existência de

benefício adicional do regime terapêutico com sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir em relação ao regime glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir + ribavirina.

Observou-se um desvio em relação ao previsto na matriz de avaliação, não tendo sido possível avaliar o efeito do tratamento nas seguintes medidas de resultado: falência virológica que apresentam mutações associadas a resistência nos genes da protease NS3/4A e região NS5A, mortalidade global, mortalidade associada à doença hepática, complicações da doença hepática crónica, progressão para cirrose, qualidade de vida, e eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento.

Comparação sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir vs. sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina (comparador 3)

Resposta virológica sustida avaliada às 12 semanas

O tratamento com sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir esteve associado a uma maior proporção de doentes com resposta virológica sustida do que o regime sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina.

Em relação à medida de resultado 'supressão virológica sustida às 12 semanas', e na comparação com o estudo de Gane e colaboradores, observou-se diferença estatisticamente significativa entre sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir e sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina após o ajustamento (razão de chances 5,92; IC95% 1,83 a 19,15), mas não antes do ajustamento (razão de chances 2,40; IC95% 0,84 a 6,85). Esta diferença favorecia o regime sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir.

Contudo, e como afirmado anteriormente, na comparação com o estudo de Gane e colaboradores, o ajustamento reduziu o tamanho efetivo de amostra do estudo POLARIS-1 em 64,4% (de 262 para 93,3) tornando os resultados não confiáveis. Acresce que a população do estudo de Gane e colaboradores apenas incluía doentes com infeção crónica VHC dos genótipos 1, 2 e 3, não se aplicando os resultados à população com VHC dos genótipos 4 a 6. Por este motivo consideram-se estes resultados não informativos para a tomada de decisão.

Em relação à medida de resultado 'supressão virológica sustida às 12 semanas', e na comparação com o estudo de Izumi e colaboradores, no grupo tratado 12 semanas, observou-se diferença estatisticamente significativa entre sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir vs. sofosbuvir + velpatasvir +

ribavirina após o ajustamento (razão de chances 7,29; IC95% 5,30 a 9,28), mas não antes do ajustamento (razão de chances 1,85; IC95% 0,58 a 3,13). O mesmo se observou no grupo que recebeu 24 semanas de tratamento.

Também aqui o tamanho efetivo da amostra do estudo POLARIS-1 se reduziu, com o ajustamento, em 90,9% (de 150 para 13,6 em relação ao grupo tratamento de 12 semanas do estudo de Isuki e colaboradores) e em 93,0% (de 150 para 10,5 em relação ao grupo de tratamento de 24 semanas do estudo de Isuki e colaboradores), e os dois estudos incluídos na comparação indireta apenas incluíam doentes com infeção crónica VHC do genótipo 1, não se aplicando os resultados à população com VHC genótipos 2 a 6.

Assim, em relação à medida de resultado 'resposta virológica sustida avaliada às 12 semanas', concluiu-se que, na população 'pangenotípica' (genótipos 1 a 6), os dados disponíveis são insuficientes para afirmar a existência de benefício adicional do regime terapêutico com sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir em relação ao regime sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina.

Eventos adversos graves

Na comparação com o estudo de Gane e colaboradores, e em relação à incidência de 'eventos adversos graves', não se observou qualquer diferença estatisticamente significativa entre estudos, tanto antes como após ajustamento (não ajustado: razão de chances 0,43; IC95% 0,10 a 1,84 - ajustado: razão de chances 0,49; IC95% 0,09 a 2,58).

Contudo, e como afirmado anteriormente, na comparação com o estudo de Gane e colaboradores, o ajustamento reduziu o tamanho efetivo de amostra do estudo POLARIS-1 em 64,4% (de 262 para 93,3) tornando os resultados não confiáveis. Acresce que a população do estudo de Gane e colaboradores apenas incluía doentes com infeção crónica VHC dos genótipos 1, 2 e 3, não se aplicando os resultados à população com VHC dos genótipos 4 a 6. Por este motivo consideram-se estes resultados não informativos para a tomada de decisão.

Assim, em relação à medida de resultado 'eventos adversos graves', concluiu-se que, na população 'pangenotípica' (genótipos 1 a 6), os dados disponíveis são insuficientes para afirmar a existência de benefício adicional do regime terapêutico com sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir em relação ao regime sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina.

Eventos adversos

Na comparação com o estudo de Gane e colaboradores, e em relação à incidência de ‘eventos adversos’, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre estudos, tanto antes de ajustamento (razão de chances 0,47; IC95% 0,21 a 1,04), como após ajustamento (razão de chances 0,55; IC95% 0,23 a 1,35).

Contudo, e como afirmado anteriormente, na comparação com o estudo de Gane e colaboradores, o ajustamento reduziu o tamanho efetivo de amostra do estudo POLARIS-1 em 64,4% (de 262 para 93,3) tornando os resultados não confiáveis. Acresce que a população do estudo de Gane e colaboradores apenas incluía doentes com infeção crónica VHC dos genótipos 1, 2 e 3, não se aplicando os resultados à população com VHC dos genótipos 4 a 6. Por este motivo consideram-se estes resultados não informativos para a tomada de decisão.

Assim, em relação à medida de resultado ‘eventos adversos’, concluiu-se que, na população ‘pangenotípica’ (genótipos 1 a 6), os dados disponíveis são insuficientes para afirmar a existência de benefício adicional do regime terapêutico com sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir em relação ao regime sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Na comparação com o estudo de Gane e colaboradores, e em relação à ‘descontinuação de tratamento por eventos adversos’, observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre estudos, favorecendo sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir, tanto antes de ajustamento (razão de chances 0,06; IC95% 0,01 a 0,57), como após ajustamento (razão de chances 0,01; IC95% 0,001 a 0,11).

Contudo, e como afirmado anteriormente, na comparação com o estudo de Gane e colaboradores, o ajustamento reduziu o tamanho efetivo de amostra do estudo POLARIS-1 em 64,4% (de 262 para 93,3) tornando os resultados não confiáveis. Acresce que a população do estudo de Gane e colaboradores apenas incluía doentes com infeção crónica VHC dos genótipos 1, 2 e 3, não se aplicando os resultados à população com VHC dos genótipos 4 a 6. Por este motivo consideram-se estes resultados não informativos para a tomada de decisão.

Assim, em relação à medida de resultado ‘descontinuação de tratamento por eventos adversos’, concluiu-se que, na população ‘pangenotípica’ (genótipos 1 a 6), os dados disponíveis são insuficientes para afirmar a existência de benefício adicional do regime terapêutico com sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir em relação ao regime sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina.

Observou-se um desvio em relação ao previsto na matriz de avaliação, não tendo sido possível avaliar o efeito do tratamento nas seguintes medidas de resultado: falência virológica que apresentam mutações associadas a resistência nos genes da protease NS3/4A e região NS5A, mortalidade global, mortalidade associada à doença hepática, complicações da doença hepática crônica, progressão para cirrose e qualidade de vida.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A qualidade da evidência foi classificada como baixa para todas as medidas de resultado, por se tratar comparação indireta entre estudos de caráter observacional. A qualidade global da evidência foi classificada como baixa.

Qualidade baixa significa baixa certeza de resultados. Esta classificação significa que a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o pedido de avaliação de valor terapêutico acrescentado do regime terapêutico sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir na indicação terapêutica “*tratamento da infeção crónica pelo VHC em adultos com experiência a inibidores da NS5A*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo Infarmed incluíam a avaliação do valor terapêutico acrescentado do regime terapêutico sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir numa única população (adultos com infeção crónica pelo VHC com experiência prévia a inibidores da NS5A), tendo selecionado como comparadores, os regimes glecaprevir + pibrentasvir, glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir e sofosbuvir + velpatasvir, todos com ou sem ribavirina.

O TAIM procedeu a uma revisão sistemática da literatura, sem restrição de data, para identificar estudos que avaliassem a eficácia e segurança de tratamentos antivirais em doentes adultos com infeção crónica por hepatite C, com experiência prévia com inibidores da NS5A.

A revisão sistemática da literatura identificou 6.604 citações, tendo após o processo de seleção sido incluídos 5 estudos para análise. Estes estudos incluíam as quatro intervenções de interesse: um estudo de sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir (POLARIS-1), um estudo de glecaprevir + pibrentasvir (MAGELLAN-1 Part 2), um estudo de glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir (MAGELLAN-3) e dois estudos de sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina (Gane e colaboradores e Izumi e colaboradores).

A revisão sistemática da literatura não identificou estudos de comparação direta entre o regime sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir e comparadores de interesse. Adicionalmente, os estudos identificados não apresentavam um comparador comum pelo que não foi possível uma comparação indireta através de meta-análise em rede. Assim, o TAIM realizou uma comparação indireta utilizando *Matched-Adjusted Indirect Comparison (MAIC)*.

A primeira questão que se levanta tem a ver com a metodologia utilizada. No contexto da avaliação farmacoterapêutica, o TAIM que submete o dossier, só tem normalmente acesso aos dados individuais dos seus estudos. Os métodos de comparações indiretas ajustadas (*matched adjusted indirect comparisons*, MAIC) e comparações simuladas de tratamentos (*simulated treatment comparisons*, STC) foram desenvolvidos para lidar com a situação em que:

- Uma comparação indireta entre dois tratamentos é necessária;

- Há diferenças em uma ou mais características modificadoras de efeito entre a população dos estudos que irão formar a comparação indireta;
- A empresa tem acesso aos dados individuais do seu estudo, mas não dos outros estudos.

O método MAIC usa ponderação pelo inverso da pontuação de propensão (*inverse propensity score*) para ajustar o efeito dos tratamentos usados na população para a qual os dados individuais estão disponíveis, para o efeito que seria observado na população do estudo para o qual os dados individuais não estão disponíveis. No entanto este método:

- Em geral não efetua comparações na escala de efeitos relativos que seria preferida numa meta-análise convencional (simples ou em rede). Recomenda-se que as comparações sejam efetuadas na escala escolhida para os efeitos relativos.
- Produz efeitos relativos aplicáveis à população de um dos estudos (o estudo sem dados individuais disponíveis), mas não garante que os resultados sejam aplicáveis à população mais relevante para a avaliação (a população definida no PICO).
- Assume uma distribuição para os modificadores de efeito no estudo comparador baseado somente em sumários estatísticos descritos em publicações.
- Só é possível proceder a ajustamento de variáveis com sumários descritos nas publicações.
- Só pode ser aplicado quando existe suficiente sobreposição nas distribuições das variáveis na população do estudo com dados individuais e o estudo comparador. Quando há pouca sobreposição o método não produz resultados credíveis. No entanto quando há larga sobreposição nas distribuições das variáveis na população do estudo com dados individuais e o estudo comparador, não é necessário usar métodos de ajustamento já que as populações são comparáveis.

O método STC usa regressão para ajustar o efeito do tratamento na população para a qual os dados individuais estão disponíveis, para o efeito que seria observado na população do estudo para o qual os dados individuais não estão disponíveis. Amostras aleatórias da distribuição conjunta das covariáveis no estudo com dados agregados são usadas para calcular o efeito previsto nessa população, usando um modelo de regressão. No entanto este método levanta, para além das questões descritas anteriormente para a MAIC, uma questão adicional:

- A utilização de simulação introduz variação adicional. O efeito estimado não é o efeito médio na população com dados agregados, mas o efeito previsto num indivíduo selecionado aleatoriamente dessa população (i.e. da distribuição preditiva), o que leva à sobrestimação da incerteza na comparação indireta final.

A necessidade da utilização de MAIC ou STC deve ser justificada com referência às características dos estudos incluídos e à evidência existente para suportar a modificação de efeito. Este tipo de análise utiliza métodos e pressupostos que representam um desvio em relação aos métodos tipicamente usados pelo que devem ser consideradas de menor credibilidade do que a meta-análise (simples ou em rede) baseada em estudos aleatorizados sem evidência de modificadores de efeito.

Tendo em conta estas limitações, apenas se aceitam estas metodologias em situações excecionais. Estas situações excecionais incluem as seguintes situações:

- Doenças raras, definidas por uma prevalência inferior a 5 em 10 000 pessoas, em que não existam alternativas terapêuticas, ou em que o efeito dessas alternativas é não provado ou incerto, ou em que o tratamento inclui medicamentos de uso bem estabelecido.
- Doenças ultrarraras, definidas como uma doença com uma prevalência ≤ 1 doente por 100.000 pessoas.

Nestes casos, em que não exista evidência de estudos aleatorizados, considera-se aceitável como demonstração de prova de benefício adicional, a utilização de comparações indiretas ajustadas (MAIC e STC) de estudos só com um braço. Nestes casos, deverão ser utilizados simultaneamente a MAIC e a STC. A demonstração de prova de benefício adicional implicará que os dois métodos (MAIC e STC) deem resultados concordantes.

Assim, a primeira questão que se levanta na avaliação do valor terapêutico acrescentado do regime sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir tem a ver com o método de comparação utilizado, uma vez que a infeção crónica pelo VHC em adultos com inibidores da NS5A não se enquadra em nenhuma das situações excecionais referidas anteriormente.

Em relação à comparação entre sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir e glecaprevir + pibrentasvir (comparador 1), o tratamento com sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir esteve associado a maior resposta virológica sustida avaliada às 12 semanas do que o regime glecaprevir + pibrentasvir, sugerindo

a existência de benefício adicional. Na população tratada durante 12 semanas no estudo POLARIS-1, observou-se diferença estatisticamente significativas entre sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir vs. glecaprevir + pibrentasvir tanto antes do ajustamento (razão de chances 5,37; IC95% 1,52 a 18,90), como após ajustamento (razão de chances 5,33; IC95% 1,39 a 20,36). Na população tratada durante 16 semanas no estudo POLARIS-1, observou-se diferença estatisticamente significativa entre sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir e glecaprevir + pibrentasvir após o ajustamento (razão de chances 4,34; IC95% 1,07 a 17,55), mas não antes do ajustamento (razão de chances 3,58; IC95% 0,95 a 13,44), favorecendo sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir. Em relação a esta comparação, observou-se um desvio significativo em relação ao previsto na matriz de avaliação, não tendo sido possível avaliar o efeito do tratamento nas seguintes medidas de resultado: mortalidade global, mortalidade associada à doença hepática, complicações da doença hepática crónica, progressão para cirrose, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves e eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento.

Contudo, neste caso, verificou-se a segunda limitação da metodologia (MAIC) referida no anterior ponto 8.7, ou seja, a utilização da metodologia produziu efeitos relativos aplicáveis à população de um dos estudos (o estudo sem dados individuais disponíveis, neste caso o estudo MAGELLAN-1 Part 2), mas não garantiu que os resultados fossem aplicáveis à população mais relevante para a avaliação (a população definida no PICO). Assim, enquanto a população definida na matriz de avaliação era uma população pangénotípica (genótipos 1 a 6), a população incluída na comparação indireta era composta quase exclusivamente por doentes com infeção crónica pelo VIH com genótipo 1. Efetivamente, embora no estudo POLARIS-1, 13% dos doentes apresentassem genótipo 4, no estudo MAGELLAN-1 Part 2, o genótipo 4 representava apenas 2% (1 doente; tratamento de 12 semanas) e 6% (3 doentes; tratamento de 16 semanas), respetivamente, e nenhum dos estudos incluía doentes com os genótipos 2, 3, 5 ou 6. Assim, esta comparação não permitiu avaliar a eficácia relativa do regime terapêutico com sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir na população de interesse.

Acresce que no estudo MAGELLAN-1 Part 2, 32% no grupo 12 semanas e 28% no grupo 16 semanas tinham recebido apenas um NS3/4A PI (eram inibidor NS5As *naïve*). Contudo, esta população NA5A *naïve* não corresponde à população de interesse.

Em relação à comparação sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir vs. glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir + ribavirina (comparador 2), o tratamento com sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir esteve associado a maior resposta virológica sustida avaliada às 12 semanas, menor incidência de eventos

adversos graves, e não apresentou diferença na incidência de eventos adversos, em comparação com o regime glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir + ribavirina. Em relação à medida de resultado ‘supressão virológica sustida às 12 semanas’, observou-se diferença estatisticamente significativa de sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir vs. glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir + ribavirina após o ajustamento (razão de chances 12,64; IC95% 10,12 a 15,16), mas não antes do ajustamento (razão de chances 0,20; IC95% -1,97 a 2,32), favorecendo sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir. Em relação à incidência de ‘eventos adversos graves’, observou-se uma diferença entre estudos, após ajustamento (não ajustado: razão de chances 0,51; IC95% 0,06 a 4,54 - ajustado: razão de chances 0,01; IC95% 0 a 0,13). Em relação à incidência de ‘eventos adversos’, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre estudos, tanto antes de ajustamento (razão de chances 0,76; IC95% 0,23 a 2,35), como após ajustamento (razão de chances 0,59; IC95% 0,13 a 2,59). Em relação a esta comparação, observou-se um desvio significativo em relação ao previsto na matriz de avaliação, não tendo sido possível avaliar o efeito do tratamento nas seguintes medidas de resultado: mortalidade global, mortalidade associada à doença hepática, complicações da doença hepática crónica, progressão para cirrose, qualidade de vida, e eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento.

Contudo, neste caso, verificou-se a quinta limitação da metodologia (MAIC) referida no anterior ponto 8.7, ou seja, o método só pode ser aplicado quando existe suficiente sobreposição nas distribuições das variáveis na população do estudo com dados individuais e do estudo comparador. Quando há pouca sobreposição o método não produz resultados credíveis. Contudo, o tamanho efetivo da amostra reduziu-se em 89,1% (de 222 para 24,2) com o ajustamento, significando que existe pouca sobreposição entre as populações dos dois estudos, pelo que estes resultados não são confiáveis. De salientar que o TAIM ajustou o modelo para 8 variáveis [idade, sexo masculino (S/N), raça caucasiana (S/N), cirrose (S/N), tratamento prévio com inibidores da NS5A + NS3 ± NS5B (S/N), presença de SAR-NS5A (S/N) e presença de SAR-NS3 (S/N), nº de regimes prévios ≥ 2 (S/N)], mas não demonstrou que estas variáveis eram modificadores de efeito, ou seja, não justificou suficientemente a necessidade destes ajustamentos. Adicionalmente, e mesmo que tivesse sido demonstrado que estas variáveis eram modificadores de efeito, não se observaram diferenças clinicamente relevantes entre estudos em relação à idade média ou na proporção de doentes de raça caucasiana, não tendo sido demonstrada a necessidade de ajustamento para estas variáveis. Também aqui se verificou a segunda limitação da metodologia (MAIC) referida no anterior ponto 8.7, ou seja, a utilização da metodologia produziu efeitos relativos aplicáveis à população de um dos estudos (o estudo sem dados individuais disponíveis, neste

caso o estudo MAGELLAN-3), mas não garantiu que os resultados fossem aplicáveis à população mais relevante para a avaliação (a população definida no PICO). Assim, enquanto a população definida na matriz de avaliação era uma população pangénotípica (genótipos 1 a 6), a população incluída na comparação indireta era composta quase exclusivamente por doentes com infeção crónica pelo VIH com genótipos 1, 2 e 3. A estas limitações acresce que o pequeno número de doentes incluídos no estudo MAGELLAN-3 (n= 24) pode limitar a aplicabilidade dos resultados.

Em relação à comparação sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir vs. sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina (comparador 3), o tratamento com sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir esteve associado a uma maior proporção de doentes com resposta virológica sustida, um menor número de descontinuações de tratamento por eventos adversos, e nenhuma diferença na incidência de eventos adversos ou de eventos adversos graves, em relação ao regime sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina. Em relação à medida de resultado ‘supressão virológica sustida às 12 semanas’, e na comparação com o estudo de Gane e colaboradores, observou-se diferença estatisticamente significativa entre sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir vs. sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina após o ajustamento (razão de chances 5,92; IC95% 1,83 a 19,15), mas não antes do ajustamento (razão de chances 2,40; IC95% 0,84 a 6,85). Esta diferença favorecia o regime sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir. Em relação à medida de resultado ‘supressão virológica sustida às 12 semanas’, e na comparação com o estudo de Izumi e colaboradores, no grupo tratado 12 semanas, observou-se diferença estatisticamente significativa entre sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir vs. sofosbuvir + velpatasvir + ribavirina após o ajustamento (razão de chances 7,29; IC95% 5,30 a 9,28), mas não antes do ajustamento (razão de chances 1,85; IC95% 0,58 a 3,13). O mesmo se observou no grupo que recebeu 24 semanas de tratamento. Na comparação com o estudo de Gane e colaboradores, e em relação à incidência de ‘eventos adversos graves’, não se observou qualquer diferença estatisticamente significativa entre estudos, tanto antes como após ajustamento (não ajustado: razão de chances 0,43; IC95% 0,10 a 1,84 - ajustado: razão de chances 0,49; IC95% 0,09 a 2,58). Na comparação com o estudo de Gane e colaboradores, e em relação à incidência de ‘eventos adversos’, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre estudos, tanto antes de ajustamento (razão de chances 0,47; IC95% 0,21 a 1,04), como após ajustamento (razão de chances 0,55; IC95% 0,23 a 1,35). Na comparação com o estudo de Gane e colaboradores, e em relação à ‘descontinuação de tratamento por eventos adversos’, observaram-se diferenças estatisticamente significativas entre estudos, favorecendo sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir, tanto antes de ajustamento (razão de chances 0,06; IC95% 0,01 a 0,57), como após ajustamento (razão de

chances 0,01; IC95% 0,001 a 0,11). Em relação a esta comparação observou-se um desvio significativo em relação ao previsto na matriz de avaliação, não tendo sido possível avaliar o efeito do tratamento nas seguintes medidas de resultado: mortalidade global, mortalidade associada à doença hepática, complicações da doença hepática crónica, progressão para cirrose e qualidade de vida.

Contudo, também neste caso, verificou-se a quinta limitação da metodologia (MAIC) referida no anterior ponto 8.7, ou seja, o método só pode ser aplicado quando existe suficiente sobreposição nas distribuições das variáveis nas populações do estudo com dados individuais e no estudo comparador. Quando há pouca sobreposição, o método não produz resultados credíveis. Contudo, na comparação com o estudo de Gane e colaboradores, o tamanho efetivo da amostra reduziu-se em 64,4% (de 262 para 93,3) com o ajustamento, significando que existe pouca sobreposição entre as populações dos dois estudos, pelo que estes resultados não são confiáveis. O mesmo se observou na comparação com o estudo de Izumi e colaboradores, em que o tamanho efetivo da amostra do estudo POLARIS-1 se reduziu, com o ajustamento, em 90,9% (de 150 para 13,6 em relação ao grupo tratamento de 12 semanas do estudo de Isuki e colaboradores) e em 93,0% (de 150 para 10,5 em relação ao grupo de tratamento de 24 semanas do estudo de Isuki e colaboradores). De salientar, que o TAIM ajustou o modelo para 14 variáveis na comparação com o estudo de Gane e colaboradores [idade, sexo masculino (S/N), raça caucasiana (S/N), etnia não hispânica ou latina (S/N), região geográfica EUA (S/N), IMC, VHC de genótipo 1 (S/N), presença de gene IL28B CC (S/N), cirrose (S/N), nível do ARN do VHC, ALT>1,5 X LSN, tratamento prévio com inibidores da NS5A + NS5B (S/N), falência do tratamento anterior por recaída ou escape virológico (S/N) e presença de SAR-NS5A (S/N)], e 8 variáveis na comparação com o estudo de Izumi e colaboradores [idade, sexo masculino (S/N), presença do gene IL28B CC (S/N), cirrose (S/N), nível sérico de ARN do VHC, tratamento prévio com inibidores da NS5A + NS3 ± NS5B (S/N), presença de SAR-NS5A (S/N), nº de regimes prévios ≥ 2 (S/N)], mas não demonstrou que estas variáveis eram modificadores de efeito, ou seja, não justificou suficientemente a necessidade destes ajustamentos. Adicionalmente, e mesmo que tivesse sido demonstrado que estas variáveis eram modificadores de efeito na comparação com o estudo de Gane e colaboradores, não se observaram diferenças clinicamente relevantes entre estudos em relação a idade média ou na proporção de doentes do sexo masculino, etnia não hispânica ou latina, região geográfica, IMC, VHC do genótipo 1, ou nível de ARN do VHC e ALT>1,5 XLSN, não tendo sido demonstrada a necessidade de ajustamento para estas variáveis. Também aqui se verificou a segunda limitação da metodologia (MAIC) referida no anterior ponto 8.7, ou seja, a utilização da metodologia produziu efeitos relativos aplicáveis à população de um

dos estudos (o estudo sem dados individuais disponíveis, neste caso os estudos de Gane e colaboradores e de Izumi e colaboradores), mas não garantiu que os resultados fossem aplicáveis à população mais relevante para a avaliação (a população definida no PICO). Assim, enquanto a população definida na matriz de avaliação era uma população pangénotípica (genótipos 1 a 6), as populações incluídas nas comparações indiretas eram compostas quase exclusivamente por doentes com infeção crónica pelo VIH com genótipos 1, 2 e 3 (Gane e colaboradores), ou apenas por doentes com genótipo 1 (Izumi e colaboradores).

Assim, concluiu-se que a evidência comparativa submetida não é informativa para a tomada de decisão, sendo insuficiente para demonstrar valor terapêutico acrescentado do regime sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir em relação aos comparadores de interesse.

Conclusões

Foi analisado o pedido de avaliação de valor terapêutico acrescentado do regime terapêutico sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir na indicação terapêutica *“tratamento da infeção crónica pelo VHC em adultos com experiência a inibidores da NS5A”*.

Concluiu-se que a evidência submetida é insuficiente para demonstrar valor terapêutico acrescentado do regime terapêutico com sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir em relação aos regimes comparadores glecaprevir + pibrentasvir, glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir e sofosbuvir + velpatasvir, todos com ou sem ribavirina. Contudo, constatou-se o efeito benéfico do regime, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art.º 14.º, n.º 2, alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- A evidência comparativa submetida pelo TAIM foi considerada não informativa para a tomada de decisão.
- O regime terapêutico com sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir é altamente eficaz no tratamento da infeção crónica pelo VHC em adultos com experiência a inibidores da NS5A.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o pedido de avaliação de valor terapêutico acrescentado do regime terapêutico sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir na indicação terapêutica “*tratamento da infeção crónica pelo VHC em adultos com experiência a inibidores da NS5A*”.

Concluiu-se que a evidência submetida é insuficiente para demonstrar valor terapêutico acrescentado do regime terapêutico com sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir em relação aos regimes comparadores glecaprevir + pibrentasvir, glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir e sofosbuvir + velpatasvir, todos com ou sem ribavirina. Contudo, constatou-se o efeito benéfico do regime, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art.º 14.º, n.º 2, alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões são baseadas nos seguintes factos:

- A evidência comparativa submetida pelo TAIM foi considerada não informativa para a tomada de decisão.
- O regime terapêutico com sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir é altamente eficaz no tratamento da infeção crónica pelo VHC em adultos com experiência a inibidores da NS5A.

10. Avaliação económica

No âmbito da demonstração da vantagem económica, foi efetuada uma restrição da indicação estando o medicamento Vosevi (Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir) financiado para o tratamento da infeção crónica pelo VHC em adultos com experiência a inibidores da NS5A, quando uma associação dupla não possa ser uma alternativa terapêutica.

Assim, procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica para esta população.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Vosevi (Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

O medicamento Vosevi (Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir) foi considerado equivalente face aos regimes terapêuticos comparadores glecaprevir + pibrentasvir, glecaprevir + pibrentasvir + sofosbuvir e sofosbuvir + velpatasvir, todos com ou sem ribavirina.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar na indicação terapêutica *“Tratamento da infeção crónica pelo VHC em adultos, com experiência a inibidores da NS5A, quando uma associação dupla não possa ser uma alternativa terapêutica”*, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como o respetivo impacto no SNS.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

De forma a permitir a dispensa e utilização deste medicamento para doentes com infeção pelo vírus da hepatite C, esta DCI foi inserida no Anexo à Portaria n.º 158/2014, de 13 de fevereiro, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. EXIGO. Vosevi® versus outras intervenções farmacológicas no tratamento da hepatite C crónica em doentes com experiência a inibidores da NS5A. Revisão sistemática da literatura e MAIC. Dezembro de 2019
2. Bourlière M et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med* 2017; 376: 2134-2146
3. Poordad FP et al. Glecaprevir/pibrentasvir in patients with HCV genotype 1 or 4 and prior direct-acting anti-viral treatment failure. *Hepatology* 2018; 67: 1253 – 1260
4. Wyles D et al. Retreatment of patients who failed glecaprevir/pibrentasvir treatment for hepatitis C vírus infection (Letter to the editor). *J Hepatol* 2019; 70: 1019-1022
5. Gane EJ et al. Sofosbuvir-velpatasvir with ribavirin for 24 weeks in HCV patients previously treated with a direct-acting anti-viral regimen. *Hepatology* 2017; 66: 1083-1089
6. Izumi N et al. Sofosbuvir-velpatasvir plus ribavirin in Japanese patients with genotype 1 or 2 hepatitis C who failed direct-acting antiviral. *Hepatol Int* 2018; 12: 356-367